

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-175964

(43)Date of publication of application : 30.06.1998

(51)Int.Cl.

C07D261/14  
A61K 31/42  
A61K 31/42  
A61K 31/42  
A61K 31/42  
A61K 31/42  
A61K 31/445  
A61K 31/495  
A61K 31/535

(21)Application number : 08-354378

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO  
LTD

(22)Date of filing : 18.12.1996

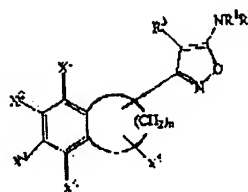
(72)Inventor : NAGATA TATSU  
INOUE TADAHIRO  
MURATA SHINJI  
FUJIBAYASHI TATSUYA

## (54) AMINOISOXAZOLE DERIVATIVE

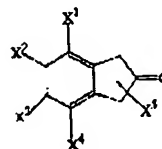
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound capable of inhibiting the activation of STAT 6 for specifically suppressing the function of interleukin 4 influencing on the state of allergic diseases.

SOLUTION: This compound is an aminoisoxazole derivative of formula I (X<sub>1</sub> is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, cyano, trifluoromethyl, etc.; X<sub>2</sub> is H, an alkyl, a cycloalkyl, a halogen, cyano, phenoxy, etc.; X<sub>3</sub> is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, an alkanoyl, etc.; X<sub>4</sub> is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, etc.; X<sub>5</sub> is H, an alkyl, an aralkyl, an aryl, etc.; R<sub>1</sub> is H, an alkyl, an aralkyl, etc.; R<sub>2</sub> is H, an alkyl, an aralkyl, etc.; (n) is 3, 4 or 5) or its salt such as 1-[3'-(5'-aminoisoxazolyl)]-1,2,3,4,-tetrahydronaphthalene. The compound of formula I can be synthesized e.g. by using an intermediate expressed by formula II.



I



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-175964

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月30日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
C 0 7 D 261/14		C 0 7 D 261/14
A 6 1 K 31/42	ADU	A 6 1 K 31/42
	ADY	ADU
	ADZ	ADY
	AED	ADZ
		AED

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-354378  
 (22) 出願日 平成8年(1996)12月18日

(71) 出願人 000183370  
 住友製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号  
 (72) 発明者 永田 龍  
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
 友製薬株式会社内  
 (72) 発明者 井上 忠弘  
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
 友製薬株式会社内  
 (72) 発明者 村田 昌志  
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
 友製薬株式会社内  
 (74) 代理人 弁理士 中村 敏夫

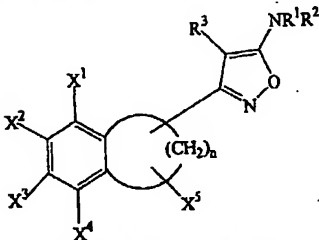
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノイソオキサゾール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 転写因子スタット6の活性化を阻害する新規な化合物を提供する。

【解決手段】 下記式1

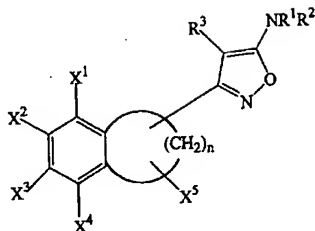


で表されるアミノイソオキサゾール誘導体またはその塩。化合物の具体的一例を示すと、1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンになる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式1

【化1】



式1  
(式中、X<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X<sup>4</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X<sup>5</sup>は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は互いに結合してピロリジン、ピペラジン、モルフォリン環を形成してもよい。R<sup>3</sup>は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シク

ロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。nは3、4および5から選ばれる整数を表す。)で表されるアミノイソキサゾール誘導体またはその塩。

【請求項2】請求項1の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項3】請求項1の化合物を有効成分とする転写因子スタット6 (STAT6) の活性化によるアレルギー性疾患の治療剤または予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なアミノイソキサゾール誘導体またはその塩に関する。詳しくいえば、本発明は転写因子スタット6 (STAT6) の活性化を阻害する新規なアミノイソキサゾール誘導体に関する。本発明の新規なアミノイソキサゾール誘導体は、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌性感染症、悪性腫瘍、HVG (Host-versus-Graft) 病あるいは後天性免疫不全症候群 (AIDS) 等の治療剤または予防剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】従来、アミノイソキサゾール誘導体は、自己免疫疾患治療剤として (EP 2 483 99)、あるいは、脳循環系疾患治療剤として知られている (特開昭63年第188625号)。あるいはアミノイソキサゾール誘導体は、抗炎症剤、免疫調整剤、鎮痛剤、解熱剤、血管拡張剤、気管支拡張剤、抗リウマチ剤としても知られている (特開平7年第291972号, 特開平7年第215952号, 特開平5年第112564号)。

【0003】免疫応答において中心的役割を担っているヘルパーT細胞 (以下、T<sub>h</sub>と略す。) と呼ばれるリンパ球が、異なる二つのサブセットに分類されることを初めてMosmannらが提唱した。彼らはマウスのヘルパーT細胞 (T<sub>h</sub>) を、産生するサイトカインのパターンによりT<sub>h</sub>1とT<sub>h</sub>2の2群に分類した (J. Immunol. (1986) 136: 2348-2357)。このT<sub>h</sub>1とT<sub>h</sub>2の分類は、単にヘルパーT細胞のサブセットの分類にとどまらず、生体における種々の免疫応答をT<sub>h</sub>1側の免疫応答あるいはT<sub>h</sub>2側の免疫応答と分類することを可能とした。さらに細胞性免疫はT<sub>h</sub>1タイプサイトカインが、液性免疫はT<sub>h</sub>2タイプサイトカインが関与することが知られるようになった。

【0004】T<sub>h</sub>2側の免疫応答としては、T<sub>h</sub>2から産生されるインターロイキン4 (IL-4)、インターロイキン5 (IL-5)、インターロイキン10 (IL-10)、インターロイキン13 (IL-13) 等のT<sub>h</sub>2タイプサイトカインによる、B細胞からの抗体産生 (IgEクラスを含む。) などがある。T<sub>h</sub>2はアレルギー反応に関与する多くのサイトカインを産生すること

から、アレルギー反応の制御細胞として近年、重要視されている。Th2は、IgE抗体や肥満細胞が関与する即時型アレルギー反応のみならず、好酸球が関与する遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞である。

【0005】インターロイキン4はIgE抗体の産生を誘導するとともに肥満細胞の活性化、増殖を誘導する。また、好酸球が血管内皮細胞に接着、組織浸潤する際に機能する重要な分子であるVCAM-1の遺伝子発現も誘導する。さらに、インターロイキン4は、ヘルパーT細胞の前駆細胞であるナイーブT細胞に作用し、Th2への機能的分化を誘導し、分化成熟後のT細胞に対しては増殖因子としても働く。インターロイキン13もインターロイキン4と同様の作用を示す。インターロイキン4は、そのTh2の分化増殖因子として大きな役割を担っているとともに、一方ではTh2から産生され、即時型および遅発型の両アレルギー反応に深く関与する重要なサイトカインである。インターロイキン4が生物活性を示すためには、標的細胞上の特異的レセプターに結合したのち、細胞内に情報が伝達されなくてはならない。近年の分子生物学の発展により、インターロイキン4レセプターからの細胞内情報伝達機構が解明され、主要な細胞内分子群が同定されてきた。中でもとりわけ重要な分子としてスタット6が見出された (Science 265:1701-1706(1994))。

【0006】スタット6はインターロイキン4の情報を細胞内に伝達するとともに、それ自身が転写因子として機能し、遺伝子発現を誘導するユニークな分子である。しかもスタット6はインターロイキン4あるいはインターロイキン13の刺激によってのみ活性化して機能する。インターロイキン4がインターロイキン4レセプターに結合すると、レセプターの細胞内領域のチロシン残基がリン酸化される。するとここに、常時細胞質内に存在するスタット6が特異的に結合できるようになる。レセプターに結合したスタット6は、JAKキナーゼにより、そのチロシン残基がリン酸化される。チロシン残基がリン酸化されたスタット6は、二量体を形成してレセプターから離れ、細胞核の中へ移動し、転写因子として機能する。

【0007】最近では遺伝子工学的手法を用いて、スタット6の欠損マウスが作製され、その生理的役割が調べられている (Nature 380:627-630, 630-633(1996), Immunity 4:313-319(1996))。これらのマウスでは、インターロイキン4の情報が細胞に伝達できず、その結果アレルギー反応は起こらないことが確認されている。例えば、即時型アレルギー反応のみならず、遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であるTh2の分化が誘導できない。したがってこれらのマウスのT細胞はインターロイキン4および5を産生できない。同様にこれらのマウスのB細胞はIgE抗体を産生できない。つまりアレルギー反応の誘導にスタット6が必須であること

が直接証明されたのである。さらに重要なのは、感染防御を担うTh1の分化、活性化などは正常で、予想外の異常は何も観察されていないことである。このことは、スタット6活性化阻害剤にならば副作用の危険性がないことを示している。

【0008】このような背景から、アレルギー性疾患の病態に関与するインターロイキン4の機能を特異的に抑制するためにスタット6の活性化を阻害する全く新しいタイプの薬剤の開発が期待されている。しかもこのような薬剤は副作用を起こすことなく、アレルギー性疾患における即時型反応ならびに遅発型反応を抑制することが可能となる。

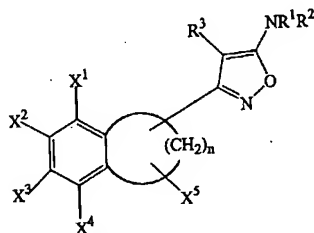
【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、スタット6の活性化を阻害する新しいタイプの化合物の提供にある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、式1

【化2】



式 1

(式中、X<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X<sup>3</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。

X<sup>4</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基もしくは置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基もしくは置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基またはアルキルアミド基を表す。X<sup>5</sup>は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は互いに結合してピロリジン、ピペラジン、モルフォリン環を形成してもよい。R<sup>3</sup>は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基または置換アリール基を表す。nは3、4および5から選ばれる整数を表す。)で表されるアミノイソオキサゾール誘導体またはその塩が転写因子STAT6の活性化を阻害し、抗アレルギー作用を示すことを見だし本発明を完成させるに至った。

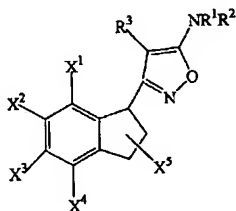
【0011】具体的には、STAT6の活性化を阻害するアミノイソオキサゾール誘導体またはその塩に関する。さらに具体的には、アミノイソオキサゾール誘導体またはその塩を有効成分とする、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病あるいは後天性免疫不全症候群(AIDS)等の治療剤または予防剤に関する。

【0012】

【発明の実施形態】式1で表される化合物は下記の式2、式3、式4、式5、式6、式7、式8等で表される化合物を含む。

【0013】

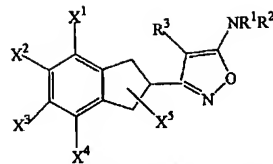
【化3】



式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表す。

【0014】

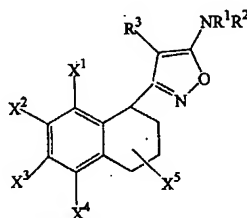
【化4】



式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表す。

【0015】

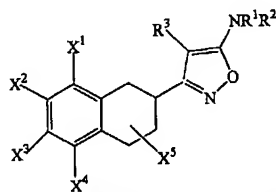
【化5】



式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表す。

【0016】

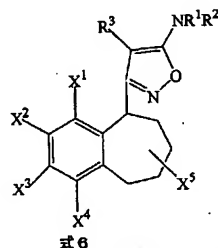
【化6】



式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表す。

【0017】

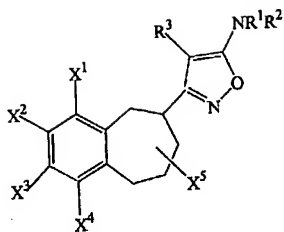
【化7】



式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表す。

【0018】

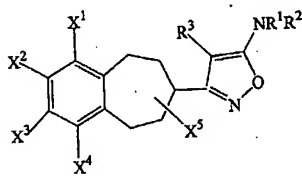
【化8】



式7  
式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同じ意味を表す。

【0019】

【化9】



式8  
式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同じ意味を表す。

【0020】本発明における置換基を具体的に以下に説明する。アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0021】ハロゲン原子としては例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0022】アルコキシ基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルコキシ基が挙げられ、具体的には例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。

【0023】アルカノイル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルカノイル基が挙げられ、具体的には例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル等が挙げられる。

【0024】アルコキシカルボニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0025】アルキルアミド基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルキルアミド基が挙げられ、具体的には例えばアセトアミド、プロピオン

アミド、ブタンアミド、2-ブタンアミド等が挙げられる。

【0026】シクロアルキル基としては、例えば炭素数3～7個の低級シクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0027】シクロアルキルアルキル基としては、例えば炭素数4～13個の低級シクロアルキルアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

【0028】アラルキル基としては、例えば炭素数7～15個の基が挙げられ、具体的には例えばベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルプロピル等が挙げられる。

【0029】アロイル基としては、例えば炭素数7～11個の基が挙げられ、具体的には例えばフェニルカルボニル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル等が挙げられる。

【0030】アリール基としては、例えば炭素数6～10個の基が挙げられ、具体的には、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0031】アラルキル基、フェノキシ基、アロイル基およびアリール基の置換基としては、例えばアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換可能な位置に置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

【0032】アルキルアミノ基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

【0033】ジアルキルアミノ基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

【0034】アルキルアミノカルボニル基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0035】ジアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えばジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0036】アルキルスルフォニル基としては、例えば、炭素数6個以下の低級アルキル基で置換されたスルフォニル基等が挙げられ、具体的には、例えばメチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基等が挙げられる。

【0037】イソオキサゾール環およびX<sup>5</sup>はベンゼン環に縮環したシクロアルカン上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

【0038】本発明化合物は塩基性置換基を有するので酸と塩を形成することができる。塩を形成する酸としては医薬品として許容される酸があげられ、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、しゅう酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0039】本発明に具体的に含まれる化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

5- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

【0040】1- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

5- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

7- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

【0041】1- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

2- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

5- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

7- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

【0041】1- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

2- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

5- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

7- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

【0042】1- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

2- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

5- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

7- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

【0043】1- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

2- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリル)] - 1 H-2, 3-ジヒドロインデン

5- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

7- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリル)] - 5 H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン





リル) ] -5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾ  
シクロヘプテン

【0049】1-〔3'-（5'-モルホニルアミノイソオキサゾリル）〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2-[3'-(5'-モルホニルアミノイソオキサゾリル)]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-ホルボニルアミノイソオキサゾリル)]-1H-2, 3-ジヒドロインデン

2-[3'-(5'-モルホニルアミノイソオキサゾリル)]-1H-2,3-ジヒドロインデン

5-[3'-(5'-モルホニルアミノイソオキサゾリル)]-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

6-[3'-(5'-モルホニルアミノイソオキサゾリル)]-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

7-[3'-(5'-モルホニルアミノイソオキサゾリル)]-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

【0050】1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾ  
リル)]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-2-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-3-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-4-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-5-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-6-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-7-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-8-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

【0051】 1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾ  
リル)]-1, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
1, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
タレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
1, 3-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
タレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
1,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフ  
タレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-

1, 5-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
タレン

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
1,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナ

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
1,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナ

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] -  
1, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] -  
2, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] -  
2, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] -  
2, 5-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] -  
3, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
4,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフ

1-[3'-(5'-アミノイソキサゾリル)]-  
5,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフ

1-〔3'- (5'-アミノイソオキサゾリル)〕-  
5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
6,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフ

【0052】2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾ  
リル)]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ナフタレン

2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-2-  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-3-  
メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-4-  
メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-5  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-6-  
メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-7  
-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン











7-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
5, 8-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒ  
ロベンゾシクロヘプテン

1-[3'-(5'-メチルアミノイソキサゾリル)]-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ



[illegible]

ル) ] -6, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

【0075】 2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -6-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

【0076】 2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 3-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 5-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリル) ] -1, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-[3'-(5'-メチルアミノ)イソオキサゾリ

ヒドロインデン  
2-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾリル)]-1,3-ジメチル-1H-2,3-ジヒドロイ



















[illegible]



オキサソリル) ] -5, 6-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -5, 7-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -5, 8-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -5, 9-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -5, 5-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -6, 7-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -6, 8-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -6, 9-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -7, 7-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -7, 8-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 5-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -7, 9-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -8, 8-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -8, 9-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 6-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -9, 9-ジメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 【0114】 7-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -5-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 7-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -6-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 7-[3'- (5'-ジエチルアミノイソオキサソリル) ] -7-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン





ン

2- [3' - (5' - ビロリジニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 4-メチル-1H-2, 3-ジヒドロインデ  
ン

5- [3' - (5' - ビロリジニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 6-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラ  
ヒドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - ビロリジニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 9-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラ  
ヒドロベンゾシクロヘプテン

7- [3' - (5' - ビロリジニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 3-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラ  
ヒドロベンゾシクロヘプテン

【0125】1- [3' - (5' - モルホニルアミノイ  
ソオキサゾリル)] - 3-メチル-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - モルホニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナ  
フタレン

1- [3' - (5' - モルホニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 5-メチル-1H-2, 3-ジヒドロインデ  
ン

2- [3' - (5' - モルホニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 1-メチル-1H-2, 3-ジヒドロインデ  
ン

5- [3' - (5' - モルホニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 4-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒ  
ドロベンゾシクロヘプテン

5- [3' - (5' - モルホニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 1-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒ  
ドロベンゾシクロヘプテン

6- [3' - (5' - モルホニルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 5-メチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒ  
ドロベンゾシクロヘプテン

【0126】1- [3' - (5' - アミノイソオキサ  
ゾリル)] - 6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒ  
ドロナフタレン

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5  
-クロロ-1H-2, 3-ジヒドロインデ

5- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 1  
-クロロ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベン  
ゾシクロヘプテン

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] -  
6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナ  
フタレン

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] -  
4, 6-ジクロロ-1H-2, 3-ジヒドロインデ  
ン

7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] -  
2, 4-ジクロロ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒ  
ドロベンゾシクロヘプテン

2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 2  
-メチル-6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒ  
ドロ

ナフタレン

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 3  
-メチル-5-クロロ-1H-2, 3-ジヒドロイン  
デ

7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 6  
-メチル-4-クロロ-5H-6, 7, 8, 9-テトラ  
ヒドロベンゾシクロヘプテン

【0127】1- [3' - (5' - メチルアミノイソ  
オキサゾリル)] - 7-クロロ-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロナフタレン

1- [3' - (5' - ビロリジニルアミノイソオキサ  
ゾリル)] - 4-クロロ-1H-2, 3-ジヒドロイン  
デ

7- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 1-クロロ-5H-6, 7, 8, 9-テトラ  
ヒドロベンゾシクロヘプテン

2- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 6, 8-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - ベンジルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 4, 5-ジクロロ-1H-2, 3-ジヒ  
ドロイン

7- [3' - (5' - シクロヘキシルアミノイソオ  
キサゾリル)] - 1, 2-ジクロロ-5H-6, 7, 8, 9  
-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

1- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾ  
リル)] - 3-メチル-6-クロロ-1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - シクロヘキシルメチルアミノ  
イソオキサゾリル)] - 3-メチル-5-クロロ-1H-  
2, 3-ジヒドロインデ

7- [3' - (5' - フェニルアミノイソオキサ  
ゾリル)] - 8-メチル-2-クロロ-5H-6, 7, 8,  
9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン

【0128】1- [3' - (5' - アミノイソオキサ  
ゾリル)] - 6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5  
-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
タレン

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 7  
-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
タレン

2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 6  
-メトキシ-1H-2, 3-ジヒドロインデ

7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 3  
-メトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ  
ベン

2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] -  
6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ  
ドロナ  
フタレン

1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] -



4, 6-ジメトキシ-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
 2, 3-ジメトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒ  
 ドロベンゾシクロヘプテン  
 2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-2  
 -メチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド  
 ロナフタレン  
 1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-1  
 -メチル-6-メトキシ-1H-2, 3-ジヒドロイン  
 デン  
 7-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-6  
 -メチル-4-メトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テト  
 ラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 【0129】1-[3'-(5'-ジエチルアミノイソ  
 オキサゾリル)]-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テ  
 トラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-ビペリジニルアミノイソオキサ  
 ゾリル)]-4-メトキシ-1H-2, 3-ジヒドロイン  
 デン  
 7-[3'-(5'-モルホニルアミノイソオキサゾ  
 リル)]-2-メトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テトラ  
 ヒドロベンゾシクロヘプテン  
 2-[3'-(5'-ジメチルアミノイソオキサゾ  
 リル)]-5, 6-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-フェニルアミノイソオキサゾ  
 リル)]-5, 7-ジメトキシ-1H-2, 3-ジヒド  
 ロインデン  
 6-[3'-(5'-ジシクロヘキシルアミノイソオ  
 キサゾリル)]-1, 3-ジメトキシ-5H-6, 7,  
 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 2-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾ  
 リル)]-1-メチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-  
 テトラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-シクロヘキシルアミノイソオキサ  
 ゾリル)]-1-メチル-7-メトキシ-1H-2, 3-  
 ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-プロピルアミノイソオキサゾ  
 リル)]-6-メチル-4-メトキシ-5H-6, 7,  
 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 【0130】1-[3'-(5'-アミノイソオキサ  
 ゾリル)]-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド  
 ロナフタレン  
 2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-5  
 -メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ  
 レン  
 1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-7  
 -メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ  
 レン  
 2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-6  
 -メトキシ-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-3

-メトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベン  
 ゾシクロヘプテン  
 2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
 6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド  
 ロナフタレン  
 1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
 4, 6-ジメトキシ-1H-2, 3-ジヒドロイン  
 デン  
 7-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-  
 2, 3-ジメトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒ  
 ドロベンゾシクロヘプテン  
 2-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-2  
 -メチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド  
 ロナフタレン  
 1-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-1  
 -メチル-6-メトキシ-1H-2, 3-ジヒドロイン  
 デン  
 7-[3'-(5'-アミノイソオキサゾリル)]-6  
 -メチル-4-メトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テト  
 ラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 【0131】1-[3'-(5'-ジエチルアミノイソ  
 オキサゾリル)]-7-クロロ-8-メトキシ-1, 2,  
 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2-[3'-(5'-ビペリジニルアミノイソオキサ  
 ゾリル)]-4-クロロ-5-メトキシ-1H-2, 3-  
 ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-モルホニルアミノイソオキサ  
 ゾリル)]-3-クロロ-1-メトキシ-5H-6, 7,  
 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 2-[3'-(5'-ジメチルアミノイソオキサゾ  
 リル)]-7-クロロ-5, 6-ジメトキシ-1, 2,  
 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-フェニルアミノイソオキサ  
 ゾリル)]-4-クロロ-3, 5-ジメトキシ-1H-  
 2, 3-ジヒドロインデン  
 6-[3'-(5'-ジシクロヘキシルアミノイソオ  
 キサゾリル)]-4-クロロ-1, 3-ジメトキシ-5H  
 -6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘ  
 プテン  
 2-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾ  
 リル)]-5-クロロ-2-メチル-8-メトキシ-1,  
 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-シクロヘキシルアミノイソオキサ  
 ゾリル)]-5-クロロ-1-メチル-4-メトキシ-  
 1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-プロピルアミノイソオキサ  
 ゾリル)]-1-クロロ-6-メチル-4-メトキシ-5H  
 -6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘ  
 プテン  
 【0132】1-[3'-(5'-アミノイソオキサ  
 ゾリル)]-7-ベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-シクロヘキシルアミノイソオキサ

ゾリル) ] - 5-クロロ-1-メチル-4-ベンゾイル  
 -1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7- [3' - (5' - プロピルアミノイソオキサゾリ  
 ル) ] - 1-ベンゾイル-6-メチル-4-メトキシ-  
 5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプ  
 テン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 7  
 -ベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレ  
 ン  
 1- [3' - (5' - シクロヘキシルアミノイソオキサ  
 ゾリル) ] - 5-クロロ-1-メチル-4-ベンゾイル  
 -1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7- [3' - (5' - プロピルアミノイソオキサゾリ  
 ル) ] - 1- (p-クロロベンゾイル) - 6-メチル-  
 3-メトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベ  
 ンゾシクロヘプテン  
 [0133] 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾ  
 リル) ] - 6- (m-フルオロフェニル) - 1, 2,  
 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - フェニルアミノイソオキサゾリ  
 ル) ] - 7- (p-クロロフェニル) - 1, 2, 3, 4  
 -テトラヒドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 4  
 -クロロ-4-メトキシ-4-フェニル-1H-2, 3  
 -ジヒドロインデン  
 7- [3' - (5' - ベンジルアミノイソオキサゾリ  
 ル) ] - 1- (o-メトキシフェニル) - 6-メチル-  
 5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプ  
 テン  
 1- [3' - (5' - ジメチルアミノイソオキサゾリ  
 ル) ] - 7- (p-アミノフェニル) - 1, 2, 3, 4  
 -テトラヒドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 5  
 -クロロ-1-メチル-4- (p-フルオロフェニル)  
 -1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7- [3' - (5' - プロピルアミノイソオキサゾリ  
 ル) ] - 1- (p-クロロフェニル) - 6-メチル-3  
 -メトキシ-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベン  
 ゾシクロヘプテン  
 [0134] 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾ  
 リル) ] - 5-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒ  
 ドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロヘプチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
 タレン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 7  
 -シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
 タレン  
 3- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロペンチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

タレン

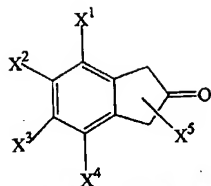
1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロヘプチル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 7  
 -シクロヘキシル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロペンチル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロヘプチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒド  
 ロベンゾシクロヘプテン  
 8- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 7  
 -シクロヘキシル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒド  
 ロベンゾシクロヘプテン  
 5- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロペンチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒド  
 ロベンゾシクロヘプテン  
 [0135] 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾ  
 リル) ] - 7-シクロヘプチルメチル-1, 2, 3, 4  
 -テトラヒドロナフタレン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロヘキシルエチル-1, 2, 3, 4-テトラヒド  
 ロナフタレン  
 3- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 3  
 -シクロペンチルプロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒ  
 ドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 5  
 -シクロヘプチルメチル-1H-2, 3-ジヒドロイン  
 デン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロヘキシルメチル-1H-2, 3-ジヒドロイン  
 デン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロペンチルエチル-1H-2, 3-ジヒドロイン  
 デン  
 7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 -シクロヘプチルメチル-5H-6, 7, 8, 9-テト  
 ラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 8- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 7  
 -シクロヘキシルメチル-5H-6, 7, 8, 9-テト  
 ラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 5- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 3  
 -シクロペンチルメチル-5H-6, 7, 8, 9-テト  
 ラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 [0136] 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾ  
 リル) ] - 7-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒド  
 ロナフタレン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 6  
 - (2-フェニルエチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒ  
 ドロナフタレン  
 3- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル) ] - 4

- (1-ナフチルメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒ  
 ドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5  
 -ベンジル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 6  
 - (2-ナフチルメチル) - 1H-2, 3-ジヒドロイ  
 ンデン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 3  
 -ベンジル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 6  
 -ベンジル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベン  
 ゾシクロヘプテン  
 8- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 7  
 -ベンジル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベン  
 ゾシクロヘプテン  
 5- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 3  
 - (2-フェニルエチル) - 5H-6, 7, 8, 9-テ  
 トラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 [0137] 1- [3' - (5' - アミノイソオキサ  
 ゾリル)] - 7- (2-クロロフェニル) メチル-1,  
 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 6  
 - (2- (p-フルオロフェニル) エチル) - 1, 2,  
 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 3- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 4  
 - (1- (3-メトキシナフチル) メチル) - 1, 2,  
 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5  
 - (4-メチルフェニル) - 1H-2, 3-ジヒドロイ  
 ンデン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5  
 - (2- (5-メトキシナフチル) メチル) - 1H-  
 2, 3-ジヒドロインデン  
 1- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 4  
 - (4-アミノフェニル) - 1H-2, 3-ジヒドロイ  
 ンデン  
 7- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 6  
 - (4-アセチルフェニル) ベンジル-5H-6, 7,  
 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 8- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 7  
 - (2-シアノフェニル) - 5H-6, 7, 8, 9-テ  
 トラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 5- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 3  
 - (2-トリフルオロメチルフェニル) エチル - 5H  
 -6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 [0138] 1- [3' - (5' - アミノイソオキサ  
 ゾリル)] - 6-フェノキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ  
 ドロナフタレン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 5  
 -アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 8  
 -メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
 ナフタレン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 7  
 -アセトアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
 タレン  
 2- [3' - (5' - アミノイソオキサゾリル)] - 6  
 -ジメチルアミノカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - アミノ-4'-ブチルアミノイソ  
 オキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ  
 タレン  
 [0139] 1- [3' - (5' - メチルアミノイソオ  
 キサゾリル)] - 6-イソブチル-1, 2, 3, 4-テ  
 トラヒドロナフタレン  
 2- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリ  
 ル)] - 6-シクロヘプチル-1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロナフタレン  
 2- [3' - (5' - ビロリジニルイソオキサゾリ  
 ル)] - 8-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロナフタレン  
 3- [3' - (5' - ブチルアミノイソオキサゾリ  
 ル)] - 6-シクロペンチル-1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロナフタレン  
 1- [3' - (5' - シクロヘキシルメチルアミノイソ  
 オキサゾリル)] - 6-シクロヘプチル-1H-2, 3  
 -ジヒドロインデン  
 2- [3' - (5' - ベンジルアミノイソオキサゾリ  
 ル)] - 7-シクロヘキシル-1H-2, 3-ジヒドロ  
 インデン  
 1- [3' - (5' - (p-フルオロフェニル) メチル  
 アミノイソオキサゾリル)] - 6-シクロペンチル-1  
 H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7- [3' - (5' - メチルアミノイソオキサゾリ  
 ル)] - 8-シクロヘプチル-5H-6, 7, 8, 9-  
 テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 8- [3' - (5' - エチルアミノイソオキサゾリ  
 ル)] - 5-シクロヘキシル-5H-6, 7, 8, 9-  
 テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 5- [3' - (5' - ジエチルアミノイソオキサゾリ  
 ル)] - 6-シクロペンチル-5H-6, 7, 8, 9-  
 テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 [0140] 1- [3' - (5' - ジメチルアミノイソ  
 オキサゾリル)] - 7-シクロヘプチルメチル-1,  
 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2- [3' - (5' - モルホニルイソオキサゾリル)]  
 - 6-シクロヘキシルエチル-1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロナフタレン  
 3- [3' - (5' - ブチルアミノイソオキサゾリ  
 ル)] - 3-シクロペンチルプロピル-1, 2, 3, 4

-テトラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾリル)]-5-シクロヘプチルメチル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 2-[3'-(5'-ニイソプロピルアミノイソオキサゾリル)]-6-シクロヘキシルメチル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 1-[3'-(5'-シクロヘキシルアミノイソオキサゾリル)]-6-シクロペンチルエチル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-シクロペンチルアミノイソオキサゾリル)]-6-シクロヘプチルメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 8-[3'-(5'-ジメチルアミノイソオキサゾリル)]-7-シクロヘキシルメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 5-[3'-(5'-ピペリジニルイソオキサゾリル)]-3-シクロペンチルメチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 【0141】1-[3'-(5'-ジメチルアミノイソオキサゾリル)]-7-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2-[3'-(5'-エチルアミノイソオキサゾリル)]-6-(2-フェニルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 3-[3'-(5'-ピペリジニルアミノイソオキサゾリル)]-4-(2-ナフチルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-プロピルアミノイソオキサゾリル)]-4-ベンジル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 2-[3'-(5'-ベンジルアミノイソオキサゾリル)]-6-(1-ナフチルメチル)-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 1-[3'-(5'-(4-メトキシフェニル)メチルアミノイソオキサゾリル)]-3-ベンジル-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾリル)]-6-ベンジル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 8-[3'-(5'-ジブチルアミノイソオキサゾリル)]-7-ベンジル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 5-[3'-(5'-エチルアミノイソオキサゾリル)]-6-(2-フェニルエチル)-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 【0142】1-[3'-(5'-プロピルアミノイソオキサゾリル)]-7-(2-クロロフェニル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2-[3'-(5'-シクロヘキシルアミノイソオキサ

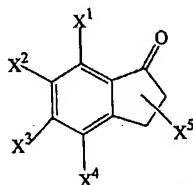
ゾリル)]-6-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 3-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾリル)]-4-(1-(2-メトキシナフチル)メチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-ジメチルアミノイソオキサゾリル)]-5-(2-メチルフェニル)-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 2-[3'-(5'-エチルアミノイソオキサゾリル)]-5-(2-(3-メトキシナフチル)メチル)-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 1-[3'-(5'-ピペリジニルイソオキサゾリル)]-4-(3-アミノフェニル)-1H-2, 3-ジヒドロインデン  
 7-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾリル)]-6-(3-アセチルフェニル)ベンジル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 8-[3'-(5'-ヘキシルアミノイソオキサゾリル)]-7-(4-シアノフェニル)-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 5-[3'-(5'-ベンジルアミノイソオキサゾリル)]-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル-5H-6, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン  
 【0143】1-[3'-(5'-エチルアミノイソオキサゾリル)]-6-フェノキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾリル)]-5-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2-[3'-(5'-ジエチルアミノイソオキサゾリル)]-8-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2-[3'-(5'-シクロヘキシルメチルアミノイソオキサゾリル)]-7-アセトアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 2-[3'-(5'-メチルアミノイソオキサゾリル)]-6-ジメチルアミノカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 1-[3'-(5'-アミノ-4'-ベンチルアミノイソオキサゾリル)]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
 【0144】本発明の化合物は以下の方法で合成することができる。  
 【化10】



式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式9で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、J. E. Horan and R. W. Schiessler, *Org. Synth.*, col. vol. V, 647 (1973))を用いて合成することができる。

【0145】

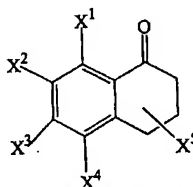
【化11】



式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式10で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、Johnson, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1092 (1949))を用いて合成することができる。

【0146】

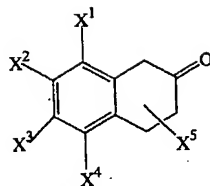
【化12】



式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式11で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、C. F. Fieser, *Org. Synth.*, col. vol. III, 6 (1955))を用いて合成することができる。

【0147】

【化13】

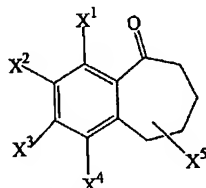


式12

式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式12で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、J. H. Burckhalter, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3783 (1986))を用いて合成することができる。

【0148】

【化14】

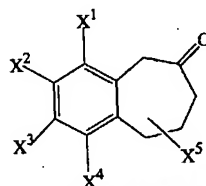


式13

式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式13で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、A. G. Anderson, et al., *J. Org. Chem.*, 38, 1445 (1973))を用いて合成することができる。

【0149】

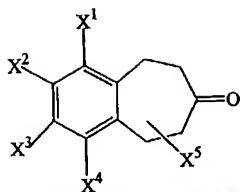
【化15】



式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式14で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、M. S. El-Hossini, et al., *Tetrahedron Lett.*, 27, 3783 (1986))を用いて合成することができる。

【0150】

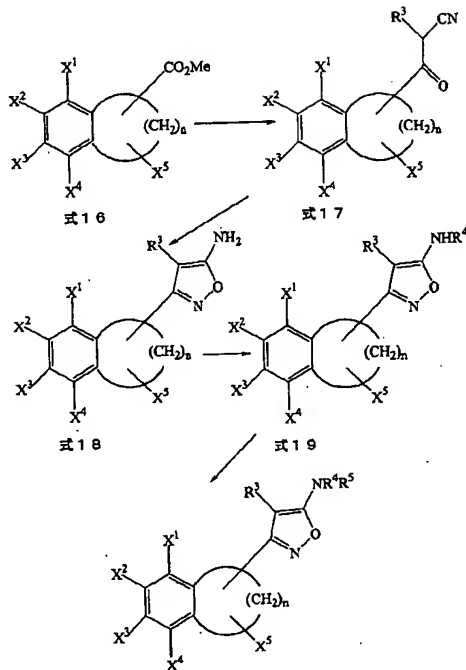
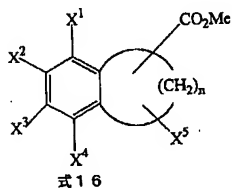
【化16】



式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式15で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、C. W. Muth, et al., J. Am. Chem. Soc., 77, 106 (1955))を用いて合成することができる。

【0151】

【化17】



（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $n$ 、および $R^2$ は前記と同じ意味を表す。 $R^4$ アルキル基、シクロアルキル

式中、 $n$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じ意味を表す。式9～15で表される中間体は、文献記載の方法（例えば、D. R. White and D. K. Wu, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 988 (1955))を用いて、式16で表される中間体に導くことができる。

【0152】本発明に含まれる式18で表される化合物は以下の式に従って合成することができる。

【化18】

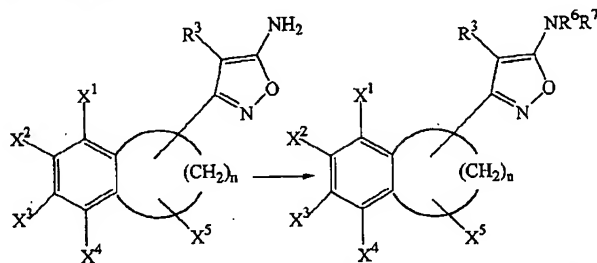
基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。 $R^6$ アルキル基、シクロアルキル

ル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基または置換アラルキル基を表す。)

式16で表される中間体を塩基の存在下、不活性溶媒中、 $R^3CH_2CN$  ( $R^3$ は前記と同じ意味を表す。)と反応させ、式17で表される化合物を得る。塩基としては例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、 $t$ -ブトキシカリウム等のアルカリ金属アルコキシド類などが挙げられる。不活性溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン (以下、THFと略す。)、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、 $t$ -ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ジメチルフォルムアミド (以下、DMFと略す。)等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0153】式17で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、ヒドロキシアミン・塩酸塩と反応させ、本発明に含まれる式18で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、DMF等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0154】本発明に含まれる式19、式20で表される化合物は以下のように合成することができる。式18



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $n$ 、および $R^3$ は前記と同じ意味を表す。 $R^6$ および $R^7$ は互いに結合してピロリジン、ピペラジン、モルフォリン環を形成する。)式18で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、それぞれ、 $Y-(CH_2)_4-Y$ 、 $Y-(CH_2)_5-Y$ 、 $Y-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-Y$ と反応させ、対応する本発明に含まれる式21で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。ここで、 $Y$ は前記と同じ意味を表す。

で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、 $R^4Y$  ( $R^4$ は前記と同じ意味を表す。)と反応させ、本発明に含まれる式19で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。 $Y$ は脱離基を表し、具体的には例えば、ブロム、ヨード等のハロゲン原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基等の置換スルフォニルオキシ基等が挙げられる。

【0155】式19で表される化合物を塩基の存在下、不活性溶媒中、 $R^5Y$  ( $R^5$ および $Y$ は前記と同じ意味を表す。)と反応させ、本発明に含まれる式20で表される化合物を得る。塩基としては例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。不活性溶媒としては例えば、THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0156】本発明に含まれる式21で表される化合物は、以下の方法で合成することができる。

【化19】

【0157】式1で表される本発明に含まれる化合物またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0158】また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis",

1990)に詳しく記されている。

【0159】本発明に含まれる化合物は不斉炭素を有し光学異性体が存在する。本発明化合物には光学異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば、発明化合物の光学分割が挙げられる。

【0160】光学分割法としては例えば、式1に含まれる化合物を不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、O-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類）と塩を形成させる。

【0161】塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが好ましい。析出した塩を濾取するまでに必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸の使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

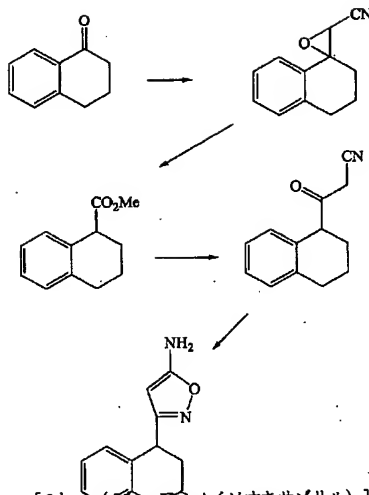
【0162】本発明のイソオキサゾール誘導体は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的に投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の形で直腸投与すること等ができる。このような投与剤型は通常剤型、賦型剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約10～約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約500mgの範囲、好ましくは約3～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【0163】

## 【実施例】

### 実施例1

#### 【化20】



1- [3'- (3'-アミノイソオキサゾリル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (化合物1)  
1) スピロ [ [2' - (3' -シアノオキシラニル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン ]  
1-テトラロン (1.511 g, 10.33 mmol) とクロロアセトニトリル (0.861 g, 11.4 mmol) の混合物に15% t-BuOK / t-ブチルアルコール溶液 (8.44 g, 11.28 mmol) を室温でゆっくり滴下した。反応混合物を2時間室温で攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=20:1～10:1）で精製し、標題化合物 (0.845 g) を得た。（収率44%）

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30～7.15 (m, 3H), 6.98 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.52 (s, 1H), 2.96～2.90 (m, 2H), 2.33～1.99 (m, 4H)

【0164】2) 1-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン  
スピロ [ [2' - (3' -シアノオキシラニル)] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン ] (0.184 g, 0.993 mmol) と過塩素酸リチウム (0.032 g, 0.30 mmol) のトルエン (2 mL) の溶液を5時間加熱還流した。さらに反応混合物を2時間室温で攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧で濃縮した。残渣をエタノール (1 mL)



L)に溶かし2N-KOH水溶液(1mL)を加えた。混合物を6時間還流し、エタノール(1mL)と2N-KOH水溶液(1mL)を追加し、さらに3時間還流した。混合物に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え酸性とした後、酢酸エチルエステルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧で濃縮した。残渣をメタノール(3mL)に溶かし、塩化チオニル(0.252g)を氷冷下ゆっくり滴下した。反応混合物を3時間加熱還流した後、減圧で溶媒を留去した。残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20:1)で精製し、標題化合物(0.0582g)を得た。(収率31%)

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23~7.08 (m, 4H), 3.84 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 3.71 (s, 3H), 2.88~2.71 (m, 2H), 2.21~2.10 (m, 1H), 2.08~1.89 (m, 2H), 1.82~1.69 (m, 1H)

【0165】3) 1-シアノメチルカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン 1-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(0.147g, 0.773mmol)とアセトニトリル(0.058g, 1.42mmol)をTHF(2mL)に溶かし、これを60%NaH(0.042g, 1.04mmol)のTHF(1mL)の懸濁液に加熱還流下ゆっくり滴下した。反応混合物をさらに6時間加熱還流し、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酸性とした後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5:1~2:1)で精製し、標題化合物(0.0536g)を得た。(収率35%)

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24~7.11 (m, 3H), 6.98 (d, 1H, J = 7.9Hz), 4.01 and 3.86 (1H, t, J = 6.6 Hz and t, J = 5.6 Hz), 3.49 (d, 1H, J = 19.1Hz), 3.41 (d, 1H, J = 19.1Hz), 2.81 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.20~1.71 (m, 4H)

【0166】4) 1-(3'- (5'-アミノイソキサゾリル))-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

1-シアノメチルカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(0.536g, 0.269mmol)、ヒドロキシアミン・塩酸塩(0.043g, 0.616mmol)、ピリジン(0.5mL)をエタノール(2mL)に溶かし、これを9時間加熱還流した。混合物に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酸性とした後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧で濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1~1:1)で精製し、標題化合物(0.0166g)を得た。(収率29%)

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.03 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 4.34 (br, 2H), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 3H)

【0167】実施例2(スタット6活性化の阻害作用)

#### 1) 細胞

マウス マクロファージ細胞株RAW264.7を理化学研究所(つくば)より入手して使用した。

#### 2) 培地

RPMI 1640培地「ダイゴ」(日本製薬(東京))に56℃、30分にて非燻化した胎児血清(Fetal Bovine Serum, Defined, Code No. A-1111-L, HyClone Lab., Logan, Utah)を10%、2-メルカプトエタノール(Sigma, StLouis, MO, Code No. M-6250)を50μMとなるように添加して使用した。

【0168】3) バッファー

あらかじめ1M Tris(トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン)・HCl [pH7.4]、1M Tris・HCl [pH7.9]、1M KCl、5M NaCl、0.5M EDTA(エチレンジアミンテトラ酢酸) [pH8.0]、0.2M EGTA(エチレンジアミンジカルベス(β-アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-テトラ酢酸)、1M DTT(ジチオスレイトール)、100mM PMSF(フッ化フェニルメチルスルホン)、100mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、1M HEPES(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジニル)エタンスルホン酸) [pH7.9]、50% glycerol溶液を準備した。Tris-buffered saline (TBSと以下略す)は25mM Tris・HCl [pH7.4]、5mM KCl、130mM NaClとなるように調製した。Buffer Aは、10mM Tris・HCl [pH7.9]、10mM KCl、0.1mM EDTA [pH8.0]、0.1mM EGTA、1mM DTT、1mM PMSF、1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>となるように調製した。Buffer Cは、20mM Tris・HCl [pH7.9]、400mM KCl、1mM EDTA、1mM EGTA、1mM DTT、1mM PMSF、1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>となるように調製した。TEは、10mM Tris・HCl [pH7.9]、1mM EDTA [pH8.0]となるように調製した。4×binding bufferは、8mM HEPES [pH7.9]、200mM NaCl、40mM KCl、40mM Tris・HCl [pH7.4]、20mM DTT、6mM EDTA、60% glycerol、4mg/ml BSA、2mM PMSFとなるように調製した。

【0169】4) 核抽出物の調製

1mlの培地に5×10<sup>6</sup> cellsで浮遊させた細胞を1.5mlのエッペンドルフチューブに入れ、被検化合物を添加した。あらかじめ37℃に加温したwater bath中で3時間静置した。次に、IL-4 (Pharmingen, 10<sup>4</sup> U/ml)を5μl加え(終濃度50 U/ml)、引き続き37℃のwater bath中で30分間静置し、細胞を刺激した。刺激後、早急に氷中に移した。以後4℃あるいは氷中で操作した。冷却した細胞は、微量遠心機を用いて3,000回転で30秒間遠心し、

ベレットとして回収した。上清をアスピレーターで除去し、1 mlのTBS (Tris-buffered saline) を加え、細胞を浮遊させた。再び微量遠心機を用いて3,000回転で30秒間遠心し、細胞をベレットとし、上清をアスピレーターで除いた。1 mlのTBSを加え、細胞を浮遊させ、微量遠心機を用いて3,000回転で30秒間遠心し、細胞をベレットとし、上清をアスピレーターで除いた。1 mlのBuffer Aを加え細胞を懸濁し、水中に15分間静置した。10% NP-40 (PIERCE) を25  $\mu$ l加え10秒間激しく攪拌し、微量遠心機を用いて6,000回転で1分間遠心し、核ベレットを回収した。上清を除き、10  $\mu$ lのBuffer Cを加え、激しく攪拌し、水中に15分間静置した。微量遠心機を用いて14,000回転で5分間遠心し、上清を核抽出物として回収した。一部をDc Protein AssayKit (Bio-Rad, 500-0116) を使用してタンパク量を測定した。残りは、急冷凍し、-80℃で凍結保存した。

【0170】5) スタット6特異的二本鎖オリゴヌクレオチドプローブの調製。U. Schindlerら (Immunity, Vol. 2, 689-697, 1995) が見出した、活性化したスタット6が特異的に結合するオリゴヌクレオチド配列を参考に、オリゴヌクレオチド (配列1: 5'-TGTAATTCGTGTGAATTATG-3', 配列2: 5'-GGGGCATAATTCACGAAATTACA-3') を合成した。合成オリゴヌクレオチドを各々1  $\mu$ g/mlとなるようにTEに溶解し、50  $\mu$ lずつ混ぜ、95℃で5分間加熱後、徐々に室温まで冷却し二本鎖オリゴヌクレオチド溶液を調製した。TEで100倍に希釈後、1  $\mu$ lをRedivuprimer Kit (アマシャム株式会社, RPN1633) を使用して[ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]dCTP (アマシャム株式会社, AA0005) を取り込ませた。反応終了後、ProbeQuant (登録商標) G-50 Micro Columns (Pharmacia Biotech) を使用して未取り

込みの[ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]dCTPを除いた。一部を用いてチェレンコフラをトリカブ液体シンチレーションアナライザー (バックカード) で測定した。

#### 【0171】6) ゲル移動度シフト法

エッペンドルフチューブに核抽出物 (2  $\mu$ l), poly did C (Pharmacia Biotech, 27-7880-02) を1  $\mu$ g, H<sub>2</sub>O, 4×binding buffer (終濃度1×) になるように調製し、氷中で15分間静置した。標識二本鎖オリゴヌクレオチド (50,000 cpm) を加え、室温で15分間静置した。反応液全量を、4% polyacrylamide gel (Bio-Rad, 161-0146)、0.5×TBE (トリス-ホウ酸-EDTA緩衝液) (Bio-Rad)、25 mA定電流下で約1時間電気泳動した。泳動後、ゲルを濾紙上で乾燥させ、Imaging Plate (富士フイルム) に10分から30分間露光させた。露光したImaging PlateをBAS-2000 (富士フイルム) で読み取り、活性化したスタット6が結合したバンドの放射強度を測定した。バイオイメージングアナライザー (富士フイルム; BAS-2000) のスキヤナーを用い、感度10,000、ラチチュード4、解像度200  $\mu$ 画素、グラデーション256の条件でイメージングプレートを読み込み、デジタル画像化した。読みとった画像データをBASシステム (蛋白質 核酸 酵素 Vol. 39 (11), 1877 (1994)) のコンピューター画面に表示し、活性化スタット6のバンドを領域ツールで選択し、選択した領域の放射線量 (PSL値: 輝度蛍光値 photo-stimulated luminescence value) を解析した。得られたPSL値をもとに、薬剤処理による抑制率を計算した。結果を表1および表2に示す。

#### 【0172】

【表1】

表1			
薬剤	刺激	放射強度 (PSL/mm <sup>2</sup> )	阻害率
なし	なし	9.114	BackGround
なし	IL-4	84.14	0% (control)
化合物1 (40 $\mu$ M)	IL-4	63.85	37.0%

【0173】

表2			
薬剤	刺激	放射強度 (PSL/mm <sup>2</sup> )	阻害率
なし	なし	3.871	BackGround
なし	IL-4	96.32	0% (control)
化合物1 (80 $\mu$ M)	IL-4	16.52	86.3%

【配列表】

【0174】配列番号: 1

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

配列

TGTAATTCGT GTGAATTATG

【0175】配列番号: 2

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直鎖

配列の種類: 合成DNA

配列の長さ: 24

配列の型：核酸  
鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖  
配列の種類：合成DNA

配列

GGGCATAAT TCACACGAAT TACA

24

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/42

A G Z

A 6 1 K 31/42

A G Z

31/445

A E A

31/445

A E A

31/495

A B F

31/495

A B F

31/535

A B B

31/535

A B B

(72) 発明者 藤林 達也

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
友製薬株式会社内